

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06336427 A**

(43) Date of publication of application: **06 . 12 . 94**

(51) Int. Cl.

A61K 31/215

(21) Application number: **05159892**

(22) Date of filing: **26 . 05 . 93**

(71) Applicant: **GLOBAL ART KK**

(72) Inventor: **KATO HARUKI
NAGANUSHI YOUICHIROU**

**(54) MALIGNANT TUMOR CELL PROLIFERATION
INHIBITOR FOR ANIMAL INCLUDING HUMAN**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a malignant tumor cell proliferation inhibitor for animals including human, having slight side effect and excellent pharmacological effect.

CONSTITUTION: This malignant tumor cell proliferation inhibitor comprises a mixture of a straight-chain condensate having 5-23 condensation degree and a cyclic condensate having 2-15 condensation degree which are a fraction obtained by heating L-lactic acid under normal pressure or reduced pressure in an

atmosphere of an inert gas such as nitrogen gas, dissolving the prepared reaction solution in methanol or ethanol while being held hot, allowing to stand body cooling, filtering, drying the filtrate under reduced pressure and dissolving the dried substance in acetonitrile or directly dissolving the filtrate in acetonitrile to give a solution, equilibrating the solution with 25% acetonitrile aqueous solution at pH2-3, subjecting the solution to column chromatography by reversed-phase ODS or DS column, eluting with 30-50% acetonitrile aqueous solution at pH2-3 and eluting with \approx 70% acetonitrile aqueous solution at pH2-3.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-336427

(43)公開日 平成6年(1994)12月6日

(51)Int.Cl.⁵

A 6 1 K 31/215

識別記号

ADU

庁内整理番号

9454-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 書面 (全 9 頁)

(21)出願番号

特願平5-159892

(22)出願日

平成5年(1993)5月26日

(71)出願人 593124347

グローバルアート株式会社

神奈川県大和市中央2-3-17

(72)発明者 加藤 陽樹

埼玉県飯能市大河原140-1

(72)発明者 長主 陽一朗

神奈川県大和市中央3丁目9番4号

(54)【発明の名称】 人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤

(57)【要約】

【目的】 副作用が少なく、薬理効果に優れた人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤を提供する。

【構成】 L-乳酸を常圧または減圧下で窒素ガス等の不活性ガスの雰囲気中で加熱し、得られた反応液をメタノール又はエタノールに熱時溶解放冷後、濾過し、濾液を減圧乾燥後アセトニトリルに溶かすか、または直接アセトニトリルに溶かした溶液を予めPH2.0~3.0の25%アセトニトリル水溶液で平衡化しておいて、逆相系ODS又はDSカラムでカラムクロマトグラフィーを行い、PH2~3の30~50%アセトニトリル水溶液で溶離後、PH2~3の70%以上のアセトニトリル濃度の水溶液で溶離した画分であって、縮合度が5~23の直鎖状縮合物と縮合度が2~15の環状縮合物との混合物からなる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 L-乳酸を常圧又は減圧下で窒素ガス等の不活性ガスの雰囲気中で加熱し、得られた反応液をメタノール又はエタノールに熱時溶解放冷後、濾過し、濾液を減圧乾燥後アセトニトリルに溶かすか又は、直接アセトニトリルに溶かした溶液を予めPH2.0～3.0の25%アセトニトリル水溶液で平衡化しておいた逆相系ODS又はDSカラムでカラムクロマトグラフィを行い、PH2～3の30～50%アセトニトリル水溶液で溶離後、PH2～3の70%以上のアセトニトリル濃度の水溶液で溶離した画分であって縮合度が5～23のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2～15のL-乳酸環状縮合物との混合物よりなる人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】これまで、各種の人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤及びその製造方法が提案されているが、それらの多くは化学的合成法や生態系を利用する製造法で製造されたものであり、その多くは副作用が強かったり、あるいは生産性が低く実用できなかったりし、満足の行く人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤が提案されていないのが現状である。

【0003】例えば、人を含む動物の悪性腫瘍抑制剤及びその製造方法が、特開昭59-33223号、特開昭60-28930号として提案されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】こうした事情に鑑み、本発明者は副作用が少なく、薬理効果の優れた人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤について鋭意研究を重ねた結果、L-乳酸の低縮合物に人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤作用があることを発見した。

【0005】この発見に基き、本発明は、副作用の少ない薬理効果の優れた人をも含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤を提供することをその目的とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成する本発明は、L-乳酸を常圧または減圧下で窒素ガス等の不活性ガスの雰囲気中で加熱し、得られた反応液をメタノール又はエタノールに熱時溶解放冷後濾過し、濾液を減圧乾燥後アセトニトリルに溶かすか、又は、直接アセトニトリルに溶かして溶液をPH2.0～3.0の25%アセトニトリル水溶液で平衡化しておいた逆相系ODS又はDSカラムでカラムクロマトグラフィを行い、PH2～3の30～50%アセトニトリル水溶液で溶離後、PH2～3の70%以上のアセトニトリル濃度の水溶液で溶離した画分であって、縮合度nが5～23のL-乳酸

直鎖状縮合物と、縮合度nが2～15のL-乳酸環状縮合物との混合物よりなることを特徴とする人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤である。

【0007】加熱は、120℃以上200℃以下の任意の温度で行うか、または温度を一定にして、反応系の圧力を順次減圧して反応液としてL-乳酸低縮合物を得、次いでこのL-乳酸低縮合物をメタノールに溶解懸濁し、一定温度の雰囲気中で平衡化して放冷する。

【0008】逆相系ODSまたDSカラムではアセトニトリル濃度を順次上げてステップワイズ溶出を行う。

【0009】前記製造法において、乳酸低縮合物は、常圧下、水が溜出し、L-乳酸モノマーの蒸気圧の低い温度例えば145℃で加熱し、共存水分を除いた後、150～200mmHgに減圧し、更に150～160℃、10～20mmHgに保ち最後に180～200℃、3～5mmHgで2時間以内加熱し残存モノマーその他低沸点物質を除く方法とか、160～170℃、100～200mmHgの条件下に加熱するとかして製造したもので、メタノールによる上限カットで残存モノマーの少ない2, 3, 4, 5, 6, ……18, 19, 20, 21, 22, 23と連続した縮合度の低縮合物となる。

【0010】このようにして得られた本発明のL-乳酸縮合物の分画物の質量分析結果を図1, 2又縮合度n=13分取物の分析結果を図3に示す。同図から明らかなように乳酸低縮合物は直鎖状縮合物と環状低縮合物とが混在した状態になっている。

【0011】なお、図中、Δは乳酸の環状縮合物、その他の数値は乳酸の直鎖状縮合物を示す。

【0012】上記製造に当たり、L-乳酸の低縮合物の縮合度は、縮合反応時に共存する水分量及び反応温度を適宜調整することにより容易に制御できる。

【0013】一般に、L-乳酸(α-ヒドロキシプロピオン酸)は室温では液体で、通常2分子が水素結合した状態で存在し、その濃厚溶液中にはlacticanhydride(2分子縮合したもの)が10～15%含まれ、加熱により容易に脱水縮合し、低縮合物に転化し、さらに、容易に高分子化し固化するといわれている。

【0014】上記本発明の人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤(以下抑制剤と言う)は、乳酸の前記性質を利用して製造したもので、乳酸を低縮合物に、転化し、それをカラムクロマトグラフィーにより分画し、人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する活性画分を採取することにより得られた剤である。

【0015】本発明の剤は質量分析によれば直鎖状低縮合物と環状低縮合物との混合物であるが、ラットによる動物実験の結果によれば、縮合度5～23のものが最適である。そして、その抑制剤の静脈投与後、5日前後で薬効が出現する。前記縮合物の直鎖状低縮合物と環状低縮合物は、現在のところ完全に相互分離することは不可

能である。分析上は凡そ縮合度 n が4以上の環状縮合物と（ラクチド）と直鎖状縮合物とは大まかに分けることができるが、縮合度 n が2、3のラクチドは直鎖状縮合物と挙動を共にするところから分離することができない。このことは親和力が強いばかりでなく、閉じ込められた系内で一種の可逆平衡関係が成立しているものと推定できる。

【0016】上記乳酸低縮合物は粘着性が強く、凝集し易い。一見透明に見える溶液であっても単分離したものとはいえない挙動を示す。この低縮合物は低濃度で界面活性作用を有しており水溶液中で乳酸低縮合物のミセルあるいは逆ミセルが形成される。これが抑制剤をして悪性腫瘍細胞の第1バリアー層である細胞膜の通過を容易ならしめ、薬理効果を上げるものと推定できる。

【0017】

【実施例1】

製造例1

L-乳酸500mlを常圧で下降形接続管及び窒素ガス導入管を備えたセパラブルフラスコに入れ、マントルヒーターで145℃で3時間保った後、150mmHgに減圧して2時間加熱し、更に、155℃、10mmHgで2時間加熱後、185℃で1.5時間加熱して目的の低縮合物を得た。

【0018】この低縮合物をまだ流動性がある内に2倍量のメタノールに分散し、それを濾過して得た濾液を減圧乾燥し、上限カットしたL-乳酸低縮合混合物とした。この混合物をアセトニトリルに溶解し、予めアセト*

*ニトリル25%塩酸酸性溶液（ $\text{PH}=2.0$ ）で平衡化しておいた逆相ODSカラム（ケムコLC-sorbSP-C-ODSカラム）にかけ、 $\text{PH}2.0$ のアセトニトリル25%、50%、100%の塩酸酸性溶液で順にステップワイズ溶出を行い、その溶出画分を中和し、数回エタノール置換した後、減圧乾燥しプロピレングリコールに溶解し、夫々抑制剤1、2および3を得た。

【0019】

【実施例2】

製造例2

L-乳酸を160℃、200mmHg、窒素ガス雰囲気中の下降形接続管200~300ml/minで導入しながら、5時間攪拌した。得られた低縮合物をメタノールに溶解し、その濾液を減圧乾燥した後、アセトニトリルに溶解した。これを25%アセトニトリル塩酸酸性溶液（ $\text{PH}=2.0$ ）で平衡化しておいた逆相ODSカラムにかけ、アセトニトリル25%、40%、80%の塩酸酸性溶液で3段階のステップワイズ溶出を行い、実験1と同様にその溶出画分を順に抑制剤1'、2'、3'とした。

【0020】

【実施例3】

急性毒性試験1

雄マウスに製造例1で得られた抑制剤2を静脈注射し、1週間体重変化を観察した。その結果を表1に示す。

【0021】

【表1】

投与量 (mg/kg)	体重 (g)		
	0	4 日	7 日
250	30.4 (死亡) 30.8 (死亡)		
125	32.3 30.8	32.3 31.0	31.8 31.2
62.5	31.4 30.6	31.2 30.2	31.2 31.2
31.3	32.4 30.4	31.9 30.8	32.8 30.2

【0022】

【実施例4】

急性毒性試験2

(i) ウサギの動脈に抑制剤3を投与し、1、4、7※

※日目の体重を秤量した結果を表2に示す。比較例としてアドレマイシンを投与した結果も示す。

【0023】

【表2】

5

6

投与剤	体重 (g)		
	1 日	2 日	3 日
抑制剤3 6mg/head	2. 2 2. 1 2. 1	2. 1 2. 1 2. 1	2. 3 2. 1 2. 2
アドレマイ シン 6mg/head	2. 2 2. 0 2. 2	2. 3 2. 0 2. 2	2. 3 死亡 2. 3

【0024】

【実施例5】

急性毒性実験3

(1) マウスC57Black (8週令) 10匹の尾部の血管に抑制剤2を1日1回連続10回投与した。その後、10日経過を見た結果、外観的に変化はなく死亡率0であった。

投与量 : 50mg/ml 溶液0. 2ml (400mg/kg)

(2) ノードマウス雌4週令10匹の背側部皮下に抑制剤2を1日1回投与した。その後10日経過を見た結果、死亡率は0であった。

投与量 : 50mg/0. 5ml H₂O (約2. 5g/kg相当)

(3) ビーグル犬 雌 6ヶ月令体重7kgに抑制剤3を1日1回連続静脈注射し10日間観察した結果、外貌に特別の異常反応は認められなかった。(臨床的变化なし)。

投与量 : 0. 7g (100mg/kg)

【0025】

【実施例6】

* 悪性腫瘍細胞増殖抑制試験1

ヌードマウスICR NU/NU 雌4週令の背側部皮下に、人の悪性腫瘍細胞(株細胞)としてHela Cell (人子宮頸部癌株細胞)及びKB (人鼻咽頭癌株細胞)を移植し、移植後3日目より、実験群には抑制剤1を1日1回計11回連続投与し、対照群には生理的食塩水を同様に投与した。その後投与を停止し、移植後7週目に腫瘍を取り出し秤量した。但し、抑制率は次式で与えられる。

抑制率 = $(1 - \text{実験群の腫瘍重量g} / \text{対照群腫瘍重量g}) \times 100\%$ 表3乃至4にその結果を示す。

【0026】(1) Hela Cell (人子宮頸部癌株細胞)

移植数 : 1×10^7

投与方法 : 皮下投与(sc)

投与量 : 30mg 0. 3ml (3日目より)

結果 : 対照群と実験群ともに5例の腫瘍重量を以下に示す。

【0027】

【表3】

*

No	対照群 (g)	実験群 (g)
1	2. 71	1. 10
2	3. 81	1. 17
3	2. 11	0. 95
4	2. 94	1. 30
5	3. 36	1. 35
Σx	14. 96	6. 41
x平均	2. 99	1. 28

抑制率57. 1%

(1) KB (人口腔底癌株細胞)

移植数 : 1×10^7

投与量 : 20mg/0. 2ml

結果 : 対照群と実験群ともに5例の腫瘍重量を※

※以下に示す。

【0028】

【表4】

N	対照群 (g)	実験群 (g)
1	6. 64	2. 37
2	6. 33	3. 32
3	6. 19	1. 91
4	6. 02	2. 23
5	6. 78	3. 04
Σx	31. 96	12. 87
x 平均	6. 39	2. 57

抑制率59. 8%

【0029】

【実施例7】

悪性腫瘍細胞増殖抑制試験2

マウス肺癌細胞

マウスC57Blac 雄(8週令)にLLC(マウス*

*肺癌細胞) 1.0×10^6 個を移植(SC)し、実施例5と同一方法で移植翌日から11回投与した。その結果を表5に示す。

【0030】

【表5】

No	対照群 (g)	実験群 (g)
1	3. 95	2. 44
2	4. 20	1. 87
3	4. 56	2. 24
4	3. 20	2. 40
5	4. 48	2. 10
Σx	20. 39	10. 25
x 平均	4. 08	2. 05

【0031】

【実施例8】

悪性腫瘍細胞抑制試験3

吉田肉腫

ラットに吉田肉腫を移植し腫瘍の形成後抑制剤2. 2mg/kg, 10mmg/kgを7日静脈連続投与し、7※

※日間腫瘍サイズ(mm)を測定した結果を表6に示す。

対照群に生理食塩水を同量投与した。また、陽性対照薬としてアドリアマイシンを用いた結果をも示す。

【0032】

【表6】

群		動物番号	吉田肉腫の大きさ (mm ³) / 日			
			2	3	5	7
対 照 群		1	1512	3150	6650	13440
		2	50	98	600	3456
		3	50	228	1792	6500
		4	18	40	352	858
		5	126	180	1638	3795
		6	660	770	6804	12768
		Mean±S. D.	395	744	2973	6803
抑制剤 2	2mg /Kg	16	520	924	3600	5382
		17	1092	1390	3078	5616
		18	147	256	3360	4992
		Mean±S. D.	586	857	2346	5330
	10mg /Kg	19	624	1560	3300	5525
		20	108	147	256	630
		21	224	450	1755	3366
		22	1183	1547	3927	5434
		23	416	960	4522	2394
		24	528	1014	1456	1786
		Mean±S. D.	514	930	2536	3189
	2mg /Kg	34	320	972	910	576
		35	256	864	540	360
		36	2448	4840	3960	4320
		37	324	864	720	920
		38	308	1368	1050	986
		39	105	648	384	432
		Mean±S. D.	627	1593	1261	1265

【0033】

【実施例9】

悪性腫瘍細胞抑制試験4

ウサギ肝癌由来株化細胞VX2

ウサギ肝癌由来株化細胞VX2をウサギ肝臓に移殖し、

2週間後10×10mm～20×20mmの腫瘍のもの*

*を選び、抑制剤2、3、及び比較対象にアドレマイシンを動脈投与し7日後、腫瘍を取り出し観察した結果を表7に示す。

【0034】

【表7】

群	動物番号	V X 2 癌サイズ (mm ³)		死 滅 状 況	
		投与前	投与後	V X 2 癌	正 常 肝 臓
抑制剤 2 6mg/head	16	270	476	中心部死滅	NR
	17	225	320	中心部死滅	NR
	18	270	336	ほぼ死滅	NR
	Mean±S. D.	255	377		
抑制剤 3 6mg/head	19	150	120	完全死滅	NR
	20	270	104	完全死滅	死滅 (15mm ³)
	21	340	264	完全死滅	NR
	Mean±S. D.	253	162		
アドリアマイ シン 6mg/head	25	180	180	出血死	NR
	26	270	dead	—	—
	27	270	330	中心部死滅	NR
	Mean±S. D.	240	—		

上記のとおり、癌のサイズ＝癌の長径×短径はマウスでは有意差がやっと出る程度であるが、ラット、ウサギと大きな動物になるにしたがって顕著な薬理効果が現れた。

【0035】

【実施例10】

臨床例

方法：抑制剤3の100mgをプロピレングリコール1mlに溶かした溶液（以下抑制剤3溶液という）を作成し、体重1Kg当たり抑制剤30mg（抑制剤約0.3ml換算量）をビタミン剤、ブドウ糖等の点滴液に加えて混合し、点滴静注した。投与は1日1回5回投与後3日中止し、9日目よりまた連日5回投与し、以後患者の状態を時間の経過と共に観察した。

【0036】例1：胃癌

鶏卵大の腫瘍をもち、出血している患者（60才男）に抑制剤3液15mlをブドウ糖点滴液500mlに混合し、前記方法で投与したところ、5日目で薬効が現れ、出血が停止し、食欲が出て体調が回復してきた。更に、レントゲン検査で薬効を追跡し、腫瘍の縮小化が認められた。これは、胃カメラによっても確認された。

【0037】例2：甲状腺癌

肥大した浸潤性腫瘍をもち、血液が浸潤し、リンパ節移転した患者（50才男）に抑制剤3液15mlをブドウ糖点滴液500mlに混合し、同様に点滴静注した。投与後6日目より血液等の湿潤が止まり、日時の経過とともに肥大化した腫瘍およびリンパ節が縮小してきた。同

時に体力も回復し薬効に対する充分な有意さを示した。

【0038】例3：肺癌

やはり大きくなった気管支癌の患者（55才男）に抑制剤3液15mlをブドウ糖点滴液500mlに混合し、同様な方法で投与した。投与後5日目には効果が現れ、喀痰中の血液は消失し、癌細胞は著しく減少し、全身状態の改善が見られるようになった。2ヶ月後のX線検査では腫瘍は縮小し、同時に体力の著しい回復が見られた。

【0039】例4：子宮癌

出血を伴う子宮頸癌患者に抑制剤3液12mlをブドウ糖点滴液500mlに混合し同様な方法で投与した。投与後4～5日で出血がとまり、症状の改善が見られ、1ヶ月経っても出血していない。2ヶ月後CTスキャンにより腫瘍の縮小化が確認した。2ヶ月後のX線検査では腫瘍は縮小し、同時に体力の著しい回復が見られた。

【0040】

【発明の効果】本発明は、実施例1で明らかのように投与後数日で抑制効果が現れ初め、10回投与後は中止してもその後の悪性腫瘍細胞の増殖が認められず、長期間有効性を示す。本発明の抑制剤は人子宮頸部癌、人口腔底癌、マウス肺癌、吉田肉腫、ウサギ肝癌、人の胃癌、甲状腺癌、肺癌、子宮癌等に対して効果があるが、特にウサギ肝癌由来株化細胞V X 2癌に対する作用は顕著で肝臓に前記癌細胞を移植したウサギの動脈に7日間投与したところ、ウサギ肝癌由来化細胞V X 2の浸潤や増殖は抑制され、殆どの癌細胞は死滅した。また、吉田肉腫

30

40

50

に対する作用も表6に示すように、陽性対照薬であるアドレアマイシン程の薬理効果が見られないものの癌抑制作用が十分に窺える。さらに、本発明の抑制剤が生体に存在するL-乳酸のオリゴマーであり、かつ実施例3及び実施例4に見られるように生体に対する副作用がないことが窺える。これらをも含めた総合的評価から見れば、前記アドレアマイシンより高い評価を得ることができるものと思慮する。

【図面の簡単な説明】

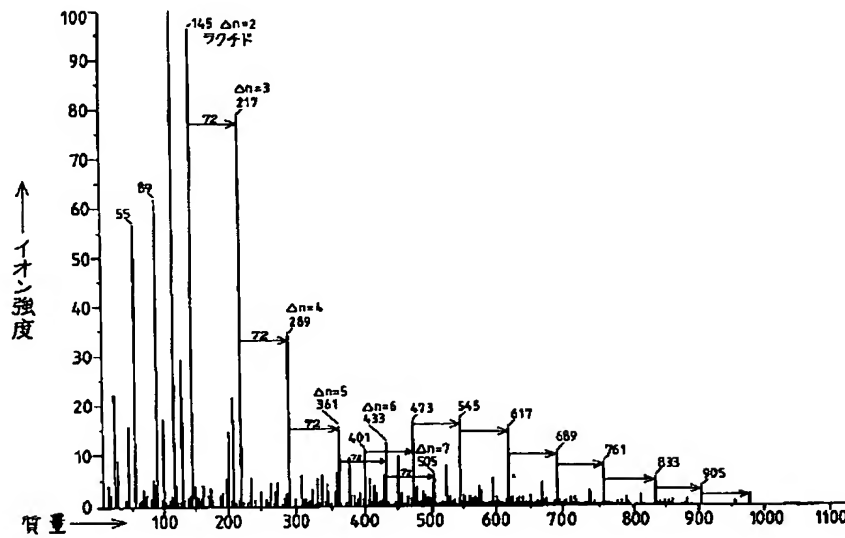
*

* 【図1】 本発明の実施例の抑制剤2の質量スペクトル線図。

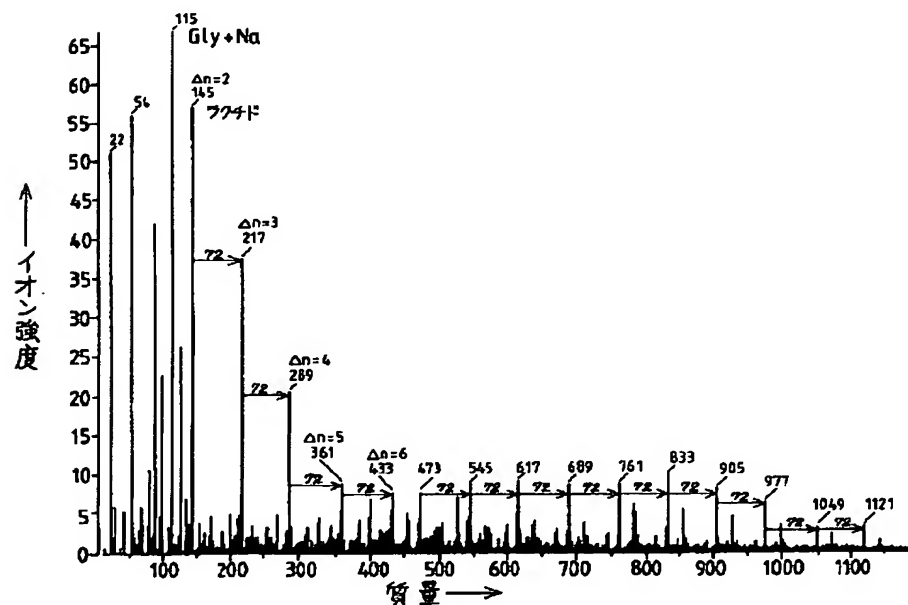
【図2】 本発明の実施例の他の抑制剤3の質量スペクトル線図。

【図3】 ODSカラムクロマトグラフィーで濃度勾配溶出で分取した縮合度 $n = 13$ の質量スペクトル線図（直鎖状縮合物の縮合度 $n = 13$ に対し環状縮合物の縮合度 $n = 11$ まで存在している。）。

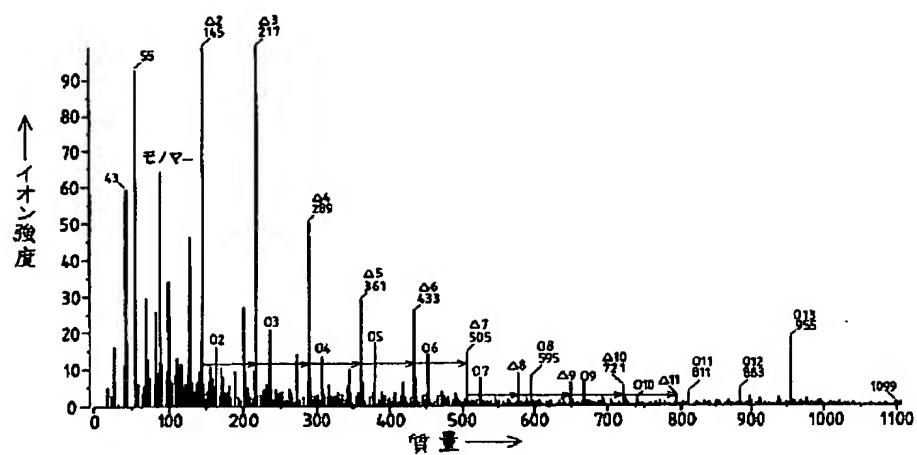
【図1】



【図2】



【図3】



(54) MEDICINE FOR IMPROVING HEPATOPATHY

(11) 5-310579 (A) (43) 22.11.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 4-119266 (22) 12.5.1992
 (71) AJINOMOTO CO INC (72) TAKEHIDE ASANO(5)
 (51) Int. Cl.⁵. A61K31/715, A61K37/02, C07K13/00//A61K37/50

PURPOSE: To provide the subject medicine containing a superoxide dismutase-inducing substance as the active component and useful as a medicine for improving hepatopathy or tissue disorders, etc., by reperfusion of the ischemic tissue in a surgical treatment of various organs or in an organ transplantation.

CONSTITUTION: The objective medicine contains preferably a superoxide dismutase(SOD)-inducing substance (e.g. lentinan, schizophyllan or picibanil) and a polypeptide (preferably an amino acid sequence of the sequence No. 1 or 2 in the sequence table) having a human ADF activity as the active components. In addition, the above-mentioned SOD-inducing substance and the polypeptide exhibiting a human ADF activity are parenterally administrated (preferably by injection) in a single dosage form or in the dosage form of separate preparations. In the case of the single dosage form, 0.1 to 100mg/50 to 70kg body weight in total is administrated in a ratio of (1:10) to (10:1). In the case of separate preparations, the dosages of the SOD-inducing substance and the human ADF are respectively 0.1 to 100mg (preferably 1 to 10mg)/50 to 70kg body weight and 0.01 to 1000mg (preferably 1 to 10mg)/50 to 70kg body weight.

(54) LIQUID PREPARATION FOR ENTOPIC PERFUSION

(11) 5-310580 (A) (43) 22.11.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 4-111552 (22) 30.4.1992
 (71) SHISEIDO CO.LTD (72) TAKEO OBARA(1)
 (51) Int. Cl.⁵. A61K31/73, A61K9/08, A61K47/36

PURPOSE: To provide a high-safety liquid preparation for entopic perfusion, containing hyaluronic acid, etc., and capable of preventing not only swelling of the cornea but variation of pH during perfusion.

CONSTITUTION: The objective liquid preparation contains hyaluronic acid having 200000 to 2500000 molecular weight or its biologically permissible salt in an amount of 0.05 to 0.2w/v% based on the whole liquid preparation. pH and the osmotic pressure are adjusted to 6 to 8 and 260 to 310 mosm, respectively.

(54) GROWTH INHIBITOR FOR MALIGNANT TUMOR CELL OF ANIMAL INCLUDING HUMAN

(11) 5-310581 (A) (43) 22.11.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 4-147920 (22) 15.5.1992
 (71) KOKEN K.K. (72) HARUKI KATO(1)
 (51) Int. Cl.⁵. A61K31/765

PURPOSE: To provide a growth inhibitor for malignant tumor cells of animals including human, low in side effects and excellent in pharmacological effects.

CONSTITUTION: L-lactic acid is heated at the ordinary pressure or a reduced pressure in an atmosphere of an inert gas such as nitrogen gas and the resultant reaction solution is dissolved in methanol or ethanol in a hot state. The obtained solution is allowed to stand for cooling and subsequently filtered. The resultant filtrate is dissolved, after drying under vacuum or directly, in acetonitrile and the obtained solution is equilibrated with a 25% aqueous acetonitrile solution having pH2.0 to 3.0 in advance. The equilibrated solution is then subjected to column chromatography by using a reverse phase ODS or DS column. After elution with a 30 to 50% aqueous acetonitrile solution of pH2 to 3, the second elution is carried out with a $\geq 70\%$ aqueous acetonitrile solution of pH2 to 3 so as to obtain a fraction composed of a mixture containing a straight chain condensate having 5 to 23 condensation degree and a cyclic condensate having 2 to 15 condensation degree. This fraction is used as a growth inhibitor for malignant tumor cells.